省级项目平台

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.02.037

知柏地黄丸对老年前列腺癌药物去势治疗后骨密度及骨代谢指标的影响

包勤文,董小蕾,姚东伟,申潇竹
(连云港市第二人民医院,江苏 连云港 222006)

摘要:目的 观察知柏地黄丸对老年前列腺癌药物去势治疗后骨密度及骨代谢指标的影响。方法 选取老年前列腺癌药物去势治疗患者82例,使用随机数字表法,将其分为两组,实验组42例、对照组40例。两组患者均给予药物去势治疗,对照组应用药物去势治疗基础上补钙,不加服任何中医药治疗;实验组在对照组的基础上再加服知柏地黄丸,观察时限均为12个月,分别记录治疗前与治疗后3、6、12个月的总前列腺抗原(Prostate specific antigen,PSA)、游离前列腺特异抗原(Free prostate specific antigen,FPSA)、骨密度(Bone mineral density,BMD)T值(腰椎L2~4、股骨颈以及Wards三角),以及骨代谢指标,即骨钙素(Bone glaprotein,BGP)、I型胶原交联C末端肽(C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen,CTX-I)、骨源性碱性磷酸酶(Bone alkaline phosphatase,BALP)、25-羟维生素D[25-hydroxyvitamin D,25(OH)D]等指标。结果 治疗后3个月,两组PSA、FPSA、骨密度T值(腰椎L2~4、股骨颈以及Wards三角)、骨代谢指标差异无统计学意义;治疗6个月后,实验组BALP指标明显低于对照组、骨密度T值(腰椎L2~4、股骨颈以及Wards三角)明显高于对照组($P<0.05$),其余指标差异无统计学意义;治疗后12个月,实验组BALP、CTX明显低于对照组($P<0.05$)、骨密度T值(腰椎L2~4、股骨颈以及Wards三角)、25-D及BGP明显高于对照组($P<0.05$),其余指标差异无统计学意义。实验组组内治疗前后比较结果为,实验组患者治疗前后VAS评分组内两两比较差异均有显著统计学意义;实验组患者治疗前后骨代谢指标,除了BALP治疗3个月与6个月、6个月与12个月两两比较差异无统计学意义,其余组内两两比较差异均有显著统计学意义($P<0.01$,$P<0.001$)。结论 知柏地黄丸可显著改善老年前列腺癌药物去势治疗后的骨质疏松,能够增加骨密度,抗氧化应激,有助于提高老年前列腺癌患者的生活质量。

关键词:知柏地黄丸;老年;前列腺癌;药物去势;骨密度;骨代谢指标
中图分类号:R273.725 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)02-0215-08

Effect of Zhibai Dihuang Pills(知柏地黄丸) on Bone Density and Bone Metabolism Indicators in Elderly Patients with Prostate Cancer After Drug Castration Treatment

BAO Qinwen, DONG Xiaolei, YAO Dongwei, SHEN Xiaozhu
(Second People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222006, Jiangsu, China)

Abstract: *Objective* To observe the effect of Zhibai Dihuang Pills(知柏地黄丸) on bone density and bone metabolism indicators in elderly patients with prostate cancer after drug castration treatment. *Method* Eighty-two elderly patients with prostate cancer treated with drug castration were selected from the geriatric medicine department, general medicine department, oncology department, urology department, radiotherapy department and other outpatient departments and wards of Lianyungang Second People's Hospital. The patients were divided into the experiment group(42 cases) and the control group(40 cases) according to the random number method. Both groups received castration medicines. The control group received medication for castration in addition to calcium supplementation without any additional traditional Chinese medicine treatment. On the basis of the control group, the experimental group was additionally treated with Zhibai Dihuang Pills, with an observation period of 12 months. Total Prostate Specific Antigen(PSA), Free Prostate Specific Antigen(FPSA), Bone Density T-values(Lumbar L2~4, Femoral Neck, and Wards Triangle), as well as bone metabolism indicators, including bone glaprotein(BGP), C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen (CTX-I), bone alkaline phosphatase(BALP), 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D] and other indicators were recorded before treatment and at 3, 6 and 12 months after treatment. *Results* After 3 months of treatment, there was no significant difference in PSA, FPSA, bone density T-values(lumbar L2~4, femoral neck, Wards triangle) or bone metabolism indicators between the two groups. After 6 months of treatment, the index of BALP in the control group was radically higher than that in the experimental group, and the bone density T-values(lumbar L2~4, femoral neck, Wards triangle) were significantly higher than those in the control group($P<0.05$), while there was no significant difference in other indicators. After 12 months of treatment,

基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(MS2022100)
作者简介:包勤文(1970-),女,江苏连云港人,主任医师,学士,研究方向:老年医学。

the levels of BALP and CTX-I in the control group were radically higher than those in the experimental group($P<0.05$), bone density T-values(lumbar L2~4, femoral neck, Wards triangle), the levels of 25(OH)D and BGP were significantly higher than those in the control group($P<0.05$), and there was no significant difference in other indicators. The comparison results before and after treatment within the experimental group showed significant differences in VAS scores. The bone metabolism indicators of the experimental group before and after treatment showed significant differences, except for the pairwise comparison of BALP treatment at 3 and 6 months, and those at 6 and 12 months($P<0.01$, $P<0.001$). *Conclusion* Zhibai Dihuang Pills can significantly improve osteoporosis in the elderly prostate cancer patients after drug castration treatment, increase the bone density, resist the oxidative stress and help to improve the quality of life of the elderly prostate cancer patients.

Keywords: Zhibai Dihuang Pills(知柏地黄丸); the elderly; prostate cancer; medicated castration; bone density; bone metabolism indicators

前列腺癌属于前列腺上皮性恶性肿瘤,病程初期无明显症状,隐匿性较强;病程后期可出现尿频、尿急、排尿困难等尿路梗阻表现。临床治疗前列腺癌多用雄激素剥夺治疗(Androgen deprivation therapy, ADT)作为基础治疗[1]。ADT治疗可显著延长中晚期前列腺癌患者的生存期,抑制肿瘤的生长,阻碍其发生转移。然而,由于ADT多为长期治疗,机体长期处于雄激素剥夺状态,易产生多种并发症,特别是骨代谢异常、骨矿物质丢失、骨密度减少等ADT治疗较为普遍的并发症。有学者指出,骨密度每降低1 SD,骨折风险即可增加1.5倍,准确评估前列腺癌患者经ADT治疗后骨代谢的异常程度,能够有效降低骨折的发生风险[2-3]。研究发现,老年前列腺癌患者在去势治疗后导致血清氧化应激水平失去平衡,加速骨质疏松甚至骨折等疾病的发生[4]。本研究引入中医疗法,经过辨证论治、平衡阴阳以及脏腑的调节[4],减轻去势治疗后前列腺癌患者的骨质疏松临床症状,显著减少西药摄入量,从而减轻西医疗程中对患者肝、肾等重要脏器的损害,预后水平与生活质量也得到了提升。本研究通过临床试验,观察经典名方知柏地黄丸对老年前列腺癌患者经ADT治疗后的前列腺癌指标、骨密度T值、骨代谢指标的影响。

1 资料与研究方法

1.1 临床资料

采用临床对照研究方法,将2021年4月—2023年10月就诊于连云港市第二人民医院老年医学科、泌尿外科、全科医学科、肿瘤科、内分泌科等病房和门诊的90例老年前列腺癌去势治疗患者,随机分为实验组和对照组,每组45例。实验组为联合知柏地黄丸的老年前列腺癌药物去势治疗患者;对照组为单纯的药物去势治疗老年前列腺癌患者,失访8例(失访原因为患者拒绝治疗或患者家属拒绝进一步随访)。符合入组标准的病例共计有82例,其中42例为实验组,40例为对照组,遵循《赫尔辛基宣言》等伦理准则,均经过连云港市第二人民医院伦理审查委员会的批准(编号:2019-047)。

1.2 西医诊断标准

根据《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》(2011年版)[5],依据前列腺穿刺活检病理诊断为前列腺癌患者,并采用2002年美国癌症分期联合委员会AJCC制定的TNM分期系统进行分期。

1.3 中医诊断标准

参照《中华中医药学会标准肿瘤中医诊疗指南》(2008年)临床诊疗规范[6]。主要症状:①尿频、尿急,②夜尿增多,③排尿困难,④尿线变细,⑤小便淋漓不尽甚至尿潴留、尿失禁。次要症状:①神疲乏力,②头晕肢乏,③潮热自汗。舌诊与脉诊:①舌红或舌淡白,②苔薄白或少苔,③脉细弱或细数。诊断标准:符合主要症状2项+次要症状2项,舌诊与脉诊必须符合。结合实验学、影像学检查结果确诊。

1.4 纳入标准

(1)60岁以上罹患前列腺癌去势治疗后有明显不良反应且肝肾阴虚的患者。(2)患者依赖性好,能够与研究人员顺利沟通;能够满足实验要求,并签署知情同意书。(3)预计生存期>12个月以上。(4)卡氏功能状态评分即肿瘤病人生存质量评分(KPS评分)>60分。

1.5 排除标准

(1)依从性较差,无法配合研究者完成试验的患者。(2)对研究药物过敏或本身具备过敏体质的患者。(3)不符合中医肝肾阴虚证候的患者。(4)不符合前列腺癌去势治疗不良反应表现者。(5)罹患其他原发恶性肿瘤的患者。(6)KPS评分小于60分的患者。(7)尿路感染尚未得到有效控制的患者。(8)不适宜参加研究的其他情况。

1.6 退出标准

(1)生存期<3个月、属肿瘤终末期的病患。(2)受试者接受超出流程表规定的给药或检查时间。(3)治疗中加用其他中药或中成药的患者。(4)本人意愿要求退出。

1.7 治疗方法

基础治疗。在药物去势方面,采用黄体生成素释放激素类似物(LHRH-a),它是人工合成的黄体生成素释放激素[7],已上市的制品有:亮丙瑞林(Leuprorelin)、戈舍瑞林(Goserelin)、曲普瑞林(Tryptorelin)。本研究选择戈舍瑞林,注射戈舍瑞林后,睾酮逐渐升高,在1周时达到最高点,然后逐渐下降,至3~4周时可达到去势水平,但有10%的患者睾酮不能达到去势水平。LHRH-a成为雄激素去除的标准治疗方法之一。ADT治疗,口服比卡鲁胺片(浙江海正药业股份有限公司,国药准字:H20073877),50 mg/次,1次/d。以及醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(Astra Zeneca UK Limited,国药准字:H20040447),3.6 mg的注射埋植剂,1次/28 d,作腹前壁皮下注射。

对照组在基础治疗基础上,晚上口服钙尔奇D片(惠氏制药有限公司生产,国药准字:H10950029),1片/d(600 mg),1次/d;清晨空腹温开水送服骨化三醇片(上海罗氏制药有限公司生产,批号:H20140597),服药30 min内不宜进食,1片/次(0.25 μg),1次/d。

实验组在对照组治疗基础上,加服中成药知柏地黄丸(仲景宛西制药股份有限公司,国药准字:Z41021904),8丸/次,3次/d。知柏地黄丸具体药物组成:知母8 g,黄柏8 g,熟地黄20 g,山药10 g,山茱萸10 g,牡丹皮8 g,茯苓8 g,泽泻8 g。

单位疗程持续时间3个月,两组患者均实施4个疗程。每单位疗程完成后,研究者需检测各项指标,观察疗效。

1.8 观察指标

1.8.1 前列腺癌的指标 包括检测血清总前列腺特异抗原(tPSA)、游离前列腺特异抗原(fPSA)。

1.8.2 骨密度(Bone mineral density,BMD)以及骨代谢指标 ①BMD,选择双能X线BMD检测仪(美国Hologic公司生产)测量患者第2腰椎(L2)~第4腰椎(L4)和股骨颈以及Wards三角的BMD,比较患者治疗前、治疗3个月、治疗6个月及治疗12个月后的BMD差异。②骨代谢指标,包括骨源型碱性磷酸酶(Bone alkaline phosphatase,BALP)、骨钙素(Bone glaprotein,BGP)和Ⅰ型前胶原C端前肽(C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen,CTX-I)、25-羟维生素D[25-hydroxyvitamin D,25(OH)D]。用酶联免疫吸附测定法检测,分别在患者治疗前、治疗3个月、治疗6个月及治疗12个月后检测、记录1次。

1.9 安全性观察

治疗前和治疗后3、6和12个月各进行血常规、肝肾功能检查以及前列腺特异性抗原、心电图等检查。实时记录治疗过程中的不良反应以及对症治疗的活动。

1.10 统计学方法

统计处理应用SPSS 25.0软件,并进行定量分析。定量数据以$\bar{x}\pm s$表示,组内比较应用配对t检验,组间比较应用独立样本t检验;$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前观察指标比较

见表1。治疗前,两组患者tPSA、fPSA、骨密度T值(腰椎L2~4、股骨颈以及Wards三角)比较、以及骨代谢指标差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 治疗个3月后观察指标比较

见表2。治疗3个月后,两组tPSA、fPSA、骨密度T值(腰椎L2~4、股骨颈以及Wards三角)、以及骨代谢指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 治疗6月后观察指标比较

见表3。治疗6个月后,实验组BALP明显低于对照组、骨密度T值(腰椎L2~4、股骨颈以及Wards三角)明显高于对照组($P<0.05$),其余指标差异无统计学意义。

2.4 治疗12个月后观察指标比较

见表4。治疗12个月后,实验组BALP、CTX明显低于对照组($P<0.05$)、骨密度T值(腰椎L2~4、股骨颈以及Wards三角)、25(OH)D及BGP明显高于对照组($P<0.05$),其余指标差异无统计学意义。

2.5 VAS评分t检验分析结果

见表5,插页XLⅣ图1。治疗前与治疗后3个月比较,两组患者VAS评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后6个月,实验组VAS评分有所降低($P<0.05$);治疗后12个月,实验组

表1 两组老年前列腺癌去势治疗患者治疗前观察指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄	tPSA/(ng/mL)	fPSA/(ng/mL)	BALP/(ng/mL)	CTX-I/(ng/mL)	BGP/(ng/mL)	25(OH)D/(ng/mL)	T(L2~4)	T(股骨颈)	T(Wards三角)
实验组	42	78.12±7.34	8.13±4.54	5.02±2.89	78.37±10.70	2.96±0.54	27.20±4.70	5.00±1.33	-2.31±0.96	-2.07±0.99	-2.46±1.09
对照组	40	79.10±8.37	9.69±4.31	4.74±3.15	70.60±13.08	3.12±0.52	25.74±5.24	5.93±2.04	-2.35±0.63	-2.03±0.59	-2.49±0.54
t值		-0.565	1.590	-0.422	-0.610	1.380	-1.330	0.640	-0.230	0.180	-0.200
P值		0.573	0.116	0.674	0.545	0.171	0.189	0.521	0.821	0.860	0.838

表2 两组老年前列腺癌去势治疗患者患者治疗3个月后观察指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	tPSA/(ng/mL)	fPSA/(ng/mL)	BALP/(ng/mL)	CTX-I/(ng/mL)	BGP/(ng/mL)	25(OH)D/(ng/mL)	T(L2~4)	T(股骨颈)	T(Wards三角)
实验组	42	2.27±0.53	2.21±0.93	60.28±17.13	2.22±0.53	32.17±5.15	6.48±1.39	-2.33±0.79	-2.01±0.64	-2.31±0.64
对照组	40	2.46±1.49	2.27±1.44	63.85±26.86	2.27±0.53	32.02±4.35	6.79±1.24	-2.29±0.80	-1.95±0.74	-2.38±0.71
t值		0.750	0.234	0.722	0.473	0.144	1.094	0.236	0.432	-0.468
P值		0.456	0.815	0.472	0.638	0.886	0.277	0.814	0.667	0.641

表3 两组老年前列腺癌去势治疗患者治疗6月后观察指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	tPSA/(ng/mL)	fPSA/(ng/mL)	BALP/(ng/mL)	CTX-I/(ng/mL)	BGP/(ng/mL)	25(OH)D/(ng/mL)	T(L2~4)	T(股骨颈)	T(Wards三角)
实验组	42	2.14±0.88	0.55±0.51	50.61±10.98	1.18±1.50	46.10±3.77	9.31±1.12	-1.77±0.65	-1.65±0.58	-1.67±0.59
对照组	40	2.43±1.37	0.42±0.35	60.56±29.77	1.38±1.54	46.23±5.83	9.34±1.25	-2.12±0.57	-1.94±0.62	-2.03±0.88
t值		1.160	1.300	2.030	0.600	0.117	0.129	-2.577	-2.173	-2.188
P值		0.250	0.197	0.046*	0.552	0.907	0.898	0.012*	0.033*	0.032*

注:* $P<0.05$。

表4 两组老年前列腺癌去势治疗患者治疗12月后观察指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	tPSA/(ng/mL)	fPSA/(ng/mL)	BALP/(ng/mL)	CTX-I/(ng/mL)	BGP/(ng/mL)	25(OH)D/(ng/mL)	T(L2~4)	T(股骨颈)	T(Wards三角)
实验组	42	0.19±0.18	0.16±0.08	39.16±48.66	0.75±0.28	51.90±3.88	10.71±1.20	-1.25±0.67	-1.18±0.68	-1.18±0.96
对照组	40	0.44±0.73	0.21±0.20	55.58±12.80	0.94±0.48	47.73±4.37	9.91±1.38	-1.60±0.89	-1.52±0.81	-1.62±0.82
t值		2.155	2.107	2.066	2.157	-4.602	-2.828	-2.038	-2.051	-2.239
P值		0.038*	0.034*	0.042*	0.034*	0*	0.006*	0.045*	0.044*	0.028*

注:* $P<0.05$。

表5 两组老年前列腺癌去势治疗患者VAS评分 t 检验分析结果($\bar{x} \pm s$) 单位:分

组别	例数	用药前	用药3个月	用药6个月	用药12个月
实验组	42	8.31±1.52	7.19±1.88	5.55±1.86	4.74±1.29
对照组	40	8.53±1.83	7.78±1.73	6.98±2.12	5.95±2.25
t 值		0.582	1.464	3.244	3.008
P 值		0.562	0.147	0.002*	0.004*

注:* $P<0.05$。

VAS评分显著降低($P<0.05$)。

2.6 实验组患者治疗前后VAS评分方差分析

见表6。实验组患者治疗前后VAS评分组内各治疗时间段比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.7 实验组患者治疗前后VAS评分组内多重比较

见表7。实验组患者治疗前后VAS评分组内多重比较:组内两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$,$P<0.001$)。

2.8 实验组患者治疗前后骨代谢指标及骨密度T值方差分析

见表8。实验组患者治疗前后骨代谢指标及骨密度T值比较差异均有显著统计学意义($P<0.001$)。

表6 实验组老年前列腺癌去势治疗患者治疗前后VAS评分方差分析(42例,$\bar{x} \pm s$) 单位:分

	时间(平均值±标准差)				F 值	P 值
	A用药前	B用药后3个月	C用药后6个月	D用药后12个月		
VAS评分	8.31±1.52	7.19±1.88	5.55±1.86	4.74±1.29	39.549	0.000***

注:*** $P<0.001$。

表7 实验组老年前列腺癌去势治疗患者治疗前后VAS评分组内多重比较结果 单位:分

VAS评分(差值)						
(I)名称	A用药前	A用药前	A用药前	B用药后3个月	B用药后3个月	C用药后6个月
(J)名称	B用药后3个月	C用药后6个月	D用药后12个月	C用药后6个月	D用药后12个月	D用药后12个月
差值(I-J)	1.119	2.762	3.571	1.643	2.452	0.810
p	0.002**	0.000***	0.000***	0.000***	0.000***	0.026*

注:* $P<0.05$;** $P<0.01$;*** $P<0.001$。

2.9 实验组患者治疗前后骨代谢指标组内多重比较结果

见表9-表15。实验组患者治疗前后BALP组内多重比较,组内两两比较(BC与CD除外),差异均有显著统计学意义($P<0.01$,$P<0.001$)。实验组患者治疗前后CTX-I组内多重比较,差异均有显著统计学意义($P<0.001$)。实验组患者治疗前后BGP组内多重比较,差异均有显著统计学意义($P<0.001$)。实验组患者治疗前后25(OH)D组内多重比较,差异均有显著统计学意义($P<0.001$)。实验组患者治疗前后骨密度T值(L2~4)组内多重比较,组内两两比较(AB除外),差异均有显著统计学意义($P<0.01$,$P<0.001$)。实验组患者治疗前后骨密度T值(股骨颈)组内多重比较,组内两两比较(AB除外),差异均有统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$,$P<0.001$)。实验组患者治疗前后骨密度T值(wards三角)组内多重比较,组内两两比较(AB除外),差异均有显著统计学意义($P<0.01$,$P<0.001$)。

2.10 两组患者用药前后不同阶段骨代谢指标、骨密度比较

见插页XLⅦ图2-图4、插页XLⅤ图5-图8。从以上的图表可以看出,治疗前与治疗后3个月比较,两组tPSA、fPSA、骨密度T值(腰椎L2~4、股骨颈以及Wards三角),以及骨代谢指标与VAS评分差异无统计学意义;治疗后6个月,实验组BALP明显低于对照组、骨密度T值(腰椎L2~4、股骨颈以及Wards三角)明显高于对照组($P<0.05$),VAS评分有所降低,其余指标差异无统计学意义;治疗后12个月,实验组BALP、CTX明显低于对照组($P<0.05$)、骨密度T值(腰椎L2~4、股骨颈以及Wards三角)、25(OH)D及BGP明显高于对照组($P<0.05$),VAS评分显著降低,其余指标差异无统计学意义。治疗前后实验组组内比较结果如下:实验组患者治疗前后VAS评分组内多重比较结果,组内两两比较差异均有显著统计学意义。

实验组患者治疗前后骨代谢指标组内多重比较结果,除了T值的指标在用药前与用药3个月、BALP的指标3个月与6个月、6个月与12个月两两比较差异无统计学意义,其余组内两两比较差异均有显著统计学意义。根据以上数据,可以看出,加服中成药知柏地黄丸的实验组,随着口服时间的延长,骨密度与骨代谢指标差异均有显著统计学意义,VSA评分显著下降。

2.11 不良反应比较

在对照组中,只有一位受试者出现轻微胃肠道不良反应,主要表现为恶心、无呕吐症状,经对症处理后好转,无严重后果;在实验组中,所有受试者均未出现胃肠道不良反应。实验组与对照组均未出现药物过敏反应,治疗后3、6及12个月分别检测血常规、心电图及肝肾功能等数值均显示正常。

3 讨论

由于传统中医中骨质疏松并未获得确定病名,其症状体征与"骨痿"类疾病有相似之处,故暂归类其中。医家典籍中关于"骨"在人体中的论述包括:《素问·宣明五气篇》"肾主骨",《素问·阴阳应象大论篇》"肾生骨髓",《灵枢·本神》"精伤则骨酸痿厥"[8]。由此可见,肾是人体的先天之本,能够储藏和封存人体精气,而精气也能够化成髓,储藏于骨,髓是分布于骨腔内的一种膏样的物质,人体骨骼是否强健与骨髓分布

表8 实验组老年前列腺癌去势治疗患者治疗前后骨代谢指标及骨密度T值方差分析(42例,$\bar{x} \pm s$)

时间	BALP/(ng/mL)	CTX-I/(ng/mL)	BGP/(ng/mL)	25(OH)D/(ng/mL)	T(L2~4)	T(股骨颈)	T(wards三角)
A用药前	78.37±10.70	2.96±0.54	27.20±4.70	5.00±1.33	-2.31±0.96	-2.07±0.99	-2.46±1.09
B用药后3个月	60.28±17.13	2.22±0.53	32.17±5.15	6.48±1.39	-2.33±0.79	-2.01±0.64	-2.31±0.64
C用药后6个月	50.61±10.98	1.18±1.50	46.10±3.77	9.31±1.12	-1.77±0.65	-1.65±0.58	-1.67±0.59
D用药后12个月	39.16±48.66	0.75±0.28	51.90±3.88	10.71±1.20	-1.25±0.67	-1.18±0.68	-1.18±0.96
F 值	15.982	196.587	322.727	177.844	18.321	12.783	20.368
P 值	0.000***	0.000***	0.000***	0.000***	0.000***	0.000***	0.000***

注:*** $P<0.001$。

表9 实验组老年前列腺癌去势治疗患者治疗前后骨代谢指标(BALP)组内多重比较结果

BALP/(ng/mL)						
(I)名称	A用药前	A用药前	A用药前	B用药后3个月	B用药后3个月	C用药后6个月
(J)名称	B用药后3个月	C用药后6个月	D用药后12个月	C用药后6个月	D用药后12个月	D用药后12个月
差值(I-J)	18.099	27.766	39.212	9.667	21.112	11.446
*P*值	0.002**	0.000***	0.000***	0.102	0.000***	0.053

注:**P<0.01;***P<0.001。

表10 实验组老年前列腺癌去势治疗患者治疗前后骨代谢指标(CTX-I)组内多重比较结果

CTX-I/(ng/mL)						
(I)名称	A用药前	A用药前	A用药前	B用药后3个月	B用药后3个月	C用药后6个月
(J)名称	B用药后3个月	C用药后6个月	D用药后12个月	C用药后6个月	D用药后12个月	D用药后12个月
差值(I-J)	0.747	1.839	2.212	1.092	1.465	0.373
*P*值	0.000***	0.000***	0.000***	0.000***	0.000***	0.000***

注:***P<0.001。

表11 实验组老年前列腺癌去势治疗患者治疗前后骨代谢指标(BGP)组内多重比较结果

BGP/(ng/mL)						
(I)名称	A用药前	A用药前	A用药前	B用药后3个月	B用药后3个月	C用药后6个月
(J)名称	B用药后3个月	C用药后6个月	D用药后12个月	C用药后6个月	D用药后12个月	D用药后12个月
差值(I-J)	-4.816	-18.900	-24.719	-14.083	-19.903	-5.819
*P*值	0.000***	0.000***	0.000***	0.000***	0.000***	0.000***

注:***P<0.001。

表12 实验组老年前列腺癌去势治疗患者治疗前后骨代谢指标[25(OH)D]组内多重比较结果

[25(OH)D]/(ng/mL)						
(I)名称	A用药前	A用药前	A用药前	B用药后3个月	B用药后3个月	C用药后6个月
(J)名称	B用药后3个月	C用药后6个月	D用药后12个月	C用药后6个月	D用药后12个月	D用药后12个月
差值(I-J)	-1.473	-4.308	-5.707	-2.835	-4.235	-1.399
*P*值	0.000***	0.000***	0.000***	0.000***	0.000***	0.000***

注:***P<0.001。

表13 实验组老年前列腺癌去势治疗患者治疗前后骨密度指标T(L2~4)组内多重比较结果

T(L2~4)						
(I)名称	A用药前	A用药前	A用药前	B用药后3个月	B用药后3个月	C用药后6个月
(J)名称	B用药后3个月	C用药后6个月	D用药后12个月	C用药后6个月	D用药后12个月	D用药后12个月
差值(I-J)	0.026	-0.532	-1.056	-0.558	-1.082	-0.524
*P*值	0.877	0.002**	0.000***	0.001**	0.000***	0.002**

注:**P<0.01;***P<0.001。

有关,肾精弱势必影响到骨的生长发育。根据前文论述,本病的病因病机可归结为阴虚内热,经久不愈,耗散津气,肾阴渐亏,以致肾不主骨,骨枯髓减,发为"骨痿"[8]。知柏地黄丸出自明代吴昆《医方考·卷三》,原文如下:"六味地黄丸加知母、

表14 实验组老年前列腺癌去势治疗患者治疗前后骨代谢指标T(股骨颈)组内多重比较结果

T(股骨颈)						
(I)名称	A用药前	A用药前	A用药前	B用药后3个月	B用药后3个月	C用药后6个月
(J)名称	B用药后3个月	C用药后6个月	D用药后12个月	C用药后6个月	D用药后12个月	D用药后12个月
差值(I-J)	-0.053	-0.415	-0.885	-0.362	-0.832	-0.470
*P*值	0.744	0.011*	0.000***	0.027*	0.000***	0.004**

注:*P<0.05;**P<0.01;***P<0.001。

表15 实验组老年前列腺癌去势治疗患者治疗前后骨代谢指标T(wards三角)组内多重比较结果

T(wards三角)						
(I)名称	A用药前	A用药前	A用药前	B用药后3个月	B用药后3个月	C用药后6个月
(J)名称	B用药后3个月	C用药后6个月	D用药后12个月	C用药后6个月	D用药后12个月	D用药后12个月
差值(I-J)	-0.143	-0.787	-1.277	-0.644	-1.134	-0.490
*P*值	0.442	0.000***	0.000***	0.001**	0.000***	0.009**

注:**P<0.01;***P<0.001。

黄柏方:肾劳,背难俯仰,小便不利,有余沥,囊湿生疮,小腹里急,便赤黄者,此方主之。"其中六味地黄丸滋补肾阴,再配以知母清上焦烦热,黄柏泻中下焦之火,加强了在滋肾阴基础上清利三焦之火、泻三焦湿热的作用。方中熟地黄补肾滋阴,填精益髓,为君药;山茱萸补肝益肾,山药补益脾阴,亦能固肾,共为臣药。三药相配,肝脾肾三阴并补,称为"三补"。泽泻利湿泄浊并防熟地黄之滋腻;茯苓淡渗利湿并助山药之健运;牡丹皮清泄虚热,并制山茱萸之温涩,称为"三泄",均为佐药[9]。三补三泄,以补为主,三阴并补,以肾为要,全方精炼,配伍严谨,诸药合用,共奏滋阴补肾、填精益髓之功[10]。加之知母与黄柏,八药合用,既补阴虚又抑阳亢,阴阳渐趋平衡。

临床证实,中医药在治疗前列腺癌方面有一定疗效,目前研究显示,中医药能够提高前列腺癌患者生活质量、能够延缓前列腺癌转移和进展[11]。迄今为止,中晚期前列腺癌的辨证分型,以肝肾阴虚证、气血两虚证居多,其中肝肾阴虚证约占两者中的56.6%[12],临床上常采用知柏地黄丸进行治疗。有文献报道,知柏地黄丸中的熟地黄成分可以增加骨强度,特别是腰椎(L2~L4)骨密度T值得到提升,从而降低骨折发病率。药理学实验中,该成分除调控各小鼠脏器的能量代谢(葡萄糖稳态),还能激活碱性磷酸酶活性,调节钙途径,促进钙沉积,拮抗Ca^{2+}从而防止钙超载[13]。临床上,目前公认的检查骨质疏松症的金标准是腰椎(L2~4)骨密度T值。在诊断、监测及评估骨质疏松症方面,由于非胶原蛋白BGP能够分泌成熟骨细胞,因而能够明确提示骨细胞活性的强弱。CTX-I为破骨细胞分解胶原后产生的物质,可反映骨吸收、骨细胞活性的重要骨代谢指标,可以导致DNA变性,使得间质细胞分化为成骨细胞减少,导致成骨细胞内DNA合成降低,使成骨细胞分裂增殖降低,并且导致骨胶原等骨基质有机物合成障碍,影响体内钙吸收和抑制破骨细胞的成熟、分化及功能。破骨细胞对骨吸收高且易于检测,临床上多作为指标采用。白金丽等[14]研究发现,知柏地黄丸治疗绝经后骨质疏松症肝肾阴虚证,临床疗效肯定,安全性好,有效率达92.9%。

此外,药理实验表明,知柏地黄丸能通过多种途径调节免

疫及内分泌功能,不仅抑制肿瘤细胞的增殖,还可以显著改善骨质疏松及生殖腺功能[15]。本试验研究结果表明,两组经 12 个月治疗后,实验组血清 25(OH)D 值较治疗前、3 个月、6 个月、12 个月均有升高,BALP 值下降,而对照组血清 25(OH)D 值较治疗前有所升高,但是 3 个月、6 个月、12 个月均有下降,BALP 值上升。本研究结果提示,知柏地黄丸降低了血清中碱性磷酸酶含量,升高血清中的 25(OH)D 含量,抑制破骨作用,促进新骨生成,促使骨量增加,对治疗骨质疏松具有一定疗效。流行病学调查显示,前列腺癌发病率以每年 1% 的速度持续升高[16]。在我国,近年来男性泌尿生殖系统恶性肿瘤发病率最高的非前列腺癌莫属。目前来看,ADT 治疗仍在很长一段时间内可作为治疗前列腺癌的一个重要的基础方式,使用占比超过 50%。多项研究表明,ADT 治疗可影响患者的 BMD,接受 ADT 治疗的前列腺癌患者 BMD 丢失情况是未行 ADT 治疗患者的 4 倍左右[17-18]。研究表明,雄激素可通过芳香化酶转化形式对骨细胞产生作用。主要机理是雄激素在转换为雌激素后,与骨细胞上雌激素受体结合,促进骨基质相关蛋白产生。而 ADT 治疗后的循环睾酮水平下降还可造成骨质重吸收增加,抑制新骨形成,更多的骨矿物质被释放后在血液中循环,造成了 BMD 下降[19]。研究发现 ADT 治疗后的血清成骨标志物水平逐渐下降,破骨标志物 CTX 进行性升高,提示 ADT 治疗可抑制骨形成,促进骨吸收,从而加剧骨量丢失。前列腺癌患者接受雄激素剥夺治疗后雄激素降至去势水平,抑制了成骨细胞的形成,使成骨细胞不能及时填补破骨细胞形成的骨吸收缺口,从而形成雄激素剥夺相关性骨质疏松[20-21]。

知柏地黄丸可显著增加骨密度、促进骨形成、抑制骨吸收,而其作用机制在于应用槲皮素、山柰酚、儿茶素等活性成分,以干扰素调节因子 1(IRF1)、抑癌蛋白-M(OSM)及白细胞介素 6(IL-6)为主要靶点,通过 WNT 及 NF-κB 等信号通路发挥改善骨质疏松症的作用[22-23]。研究表明知柏地黄丸含有铁、锌、铜、锰等微量元素,补血效果显著[24-25]。临床观察方面,实验组的总有效率显著高于对照组。实验组患者 VAS 评分也有显著地下降,这表明在有效缓解前列腺癌患者疼痛方面知柏地黄丸有显著的效用,同时随着疗程的延续,实验组的骨密度指标,比如骨密度 T 值、BGP、25(OH)D 含量治疗后均有所上升,而 BALP、CTX-I 水平皆显著下降。从数据分析上可以看出,实验组比对照组的表现更加突出,这充分证明了知柏地黄丸在提高骨密度、改善骨代谢标志物等方面具有显著成效。

综上,知柏地黄丸治疗前列腺癌药物去势治疗后患者骨密度和骨代谢的疗效显著,在联合中西医疗法中起到了积极的治疗作用。本实验同时存在诸多不足之处,诸如样本量较小、观察时间较短等。因此难以对知柏地黄丸的远期疗效进行客观评价,需更深入地探讨和研究。

参考文献

[1] 李志清,胡明. 老年前列腺癌患者雄性激素阻断治疗期间骨密度降低的影响因素分析[J]. 医学临床研究,2023,40(3):385-388.
[2] 张飞,杨志刚. 微创经尿道前列腺等离子电切术联合手术去势或药物去势治疗高龄晚期前列腺癌合并尿潴留的疗效及安全性分析[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版),2021,21(13):124-125.
[3] 王晶,原晓婷,张龙龙. 补肾颐年方治疗晚期前列腺癌经药物去势治疗后雄激素缺乏综合征疗效及对认知功能和不良情绪的影响[J]. 四川中医,2020,38(9):135-139.
[4] 邓波,胡自力. 去势抵抗性前列腺癌药物治疗的研究现状和进展[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版),2020,20(32):160-161,163.
[5] 那彦群,叶章群,孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2011.
[6] 中华中医药学会. 中华中医药学会标准肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:49-50.
[7] 陈炽炜,林曼迪,刘昊,等. 内分泌治疗后进展为去势抵抗性前列腺癌的危险或保护因素分析[J]. 肿瘤防治研究,2020,47(7):512-516.
[8] 王雷,李盛华. 六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志,2021,27(7):1042-1049.
[9] 张默,刘芳,陈赟. 六味地黄丸治疗老年阴虚火旺型失眠临床观察[J]. 广西中医药,2023,46(6):13-15.
[10] 殷振超,周建甫,陈志强,等. 前列腺癌现代中医平衡论治理论体系探讨[J]. 中华中医药杂志,2020,35(2):546-548.
[11] 徐新宇,管鹏飞,应志康,等. 崔云教授扶正清毒治疗前列腺癌经验[J]. 浙江中医药大学学报,2022,46(1):6-11.
[12] 谢佳琪,高瞻,孟军,等. 从"虚劳"论治前列腺癌 DP 方案化疗后癌因性疲乏[J]. 北京中医药,2023,42(1):77-79.
[13] 赵开东. 靶向羟乙基淀粉键合药在前列腺癌治疗中的应用[D]. 长春:吉林大学,2018.
[14] 白金丽,李怡莹,胡军. 知柏地黄丸联合骨瓜提取物注射液治疗绝经后骨质疏松症 70 例疗效评价[J]. 现代医药卫生,2014,30(3):342-343,345.
[15] 赛麦提喀日·阿布都巴日,安恒庆,邱瑞莹,等. 三种不同治疗方法对前列腺癌患者疗效对比的 meta 分析[J]. 新疆医科大学学报,2022,45(1):111-120.
[16] 孟杰,毛国庆. 骨质疏松症的中医脏腑辨证论治[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生,2021(5):214-215.
[17] 石霞,朱晓云,刘喜明. 近 5 年毒性弥漫性甲状腺肿中医病机及辨证论治研究概述[J]. 环球中医药,2020,13(6):1119-1124.
[18] 秦元满. 知柏地黄丸中的微量元素测定及其临床意义[J]. 世界元素医学,2008,15(2):16-17.
[19] 董莹,薛璐,武润泽,等. 督灸半灸法干预老年男性肾阳亏虚型良性前列腺增生的临床研究[J]. 河北中医药学报,2021,36(3):28-32.
[20] 严斐霞,谢永艳,陈畅,等. 熟地黄炮制过程中的化学成分变化和药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药,2021,32(10):2493-2495.
[21] 张兆洲,王炎. 聚焦中医情志致病理论:中医药调节情志应激防治恶性肿瘤复发转移的优势与展望[J]. 上海中医药杂志,2023,57(6):1-5.
[22] 孟祥龙,刘晓琴,宁晨旭,等. 生、熟地黄通过 AMPK 介导NF-κB/NLRP3 信号通路改善高脂饲料并链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的作用机制差异性研究[J]. 中国中药杂志,2021,46(21):5627-5640.
[23] 姜茜,黄建华,郑军,等. 加味知柏地黄丸合阿仑膦酸钠维 D_3 片对绝经后骨质疏松症肝肾不足证患者骨密度、血清雌二醇和免疫功能的影响[J]. 中国医药导报,2018,15(23):117-120.
[24] 孙小东. 知柏地黄丸治疗老年人骨质疏松症的疗效观察[J]. 广西中医药大学学报,2015,18(2):30-31.
[25] 杨丽宁,向蓉,王艺臻,等. 基于网络药理学探讨山药治疗 2 型糖尿病的有效成分及作用机制[J]. 甘肃医药,2021,40(7):644-647.